

法政大学学術機関リポジトリ

HOSEI UNIVERSITY REPOSITORY

イノベーションの制度基盤：創薬と審査制度を題材に

著者	米倉 誠一郎, 鈴木 修
出版者	法政大学経済学部学会
雑誌名	経済志林
巻	73
号	4
ページ	381-406
発行年	2006-03-03
URL	http://hdl.handle.net/10114/96

イノベーションの制度基盤： 創薬と審査制度を題材に*

米 倉 誠一郎
鈴 木 修

1. はじめに

イノベーションの遂行に当たって、最も重要な役割を果たすのは疑いなく企業家（entrepreneur）である。しかし、優れた企業家であればあるほどイノベーション遂行に伴うリスクに対して、成功の可能性、報酬（reward）の多寡、ヘッジのあり方を明敏に計算し予測する。そして、その可能性が最も高い条件で大胆な革新行動をとるのである。その意味で、イノベーションを遂行させる環境要因は、企業家的要因と同様に依然重要な価値をもつのである。しかも、21世紀に入って企業家活動（entrepreneurial activity）の範囲は国境を越えてグローバルな展開を見せている。企業家たちは最もイノベーション遂行の成功確率が高い場所を選んで、その活動を行えるようになったのである。インターネットやコンピュータ関連技術に関しては米国のシリコンバレー、安価なソフトウェア製造に関してはインドのムンバイ、金融や不動産ビジネスに関しては中国の上海や香港というように、制度基盤が整い、より高いインセンティブや優遇策が提供される場所がより活発な企業家活動を誘発する。さらに、活発なイノベーション活動はまた新たなイノベーションを創発するため、そうし

*) 本稿の作成に当って、一橋大学 IIR が主催するバイオメディカル・ベンチャー研究会から大きな示唆を受けたことを記して感謝したい。

た地域はより魅力度を高かめ産業集積 (business cluster) となっていくのである。

まさに、ダグラス・ノースが指摘するように、制度のあり方が「国の競争力」を決定する事態が現実となっている (North, 1990)。

本稿では、これから大きな発展が見込まれるライフ・サイエンスにおける創薬に関する制度基盤について国際比較を試みることにする。その制度の中でも、創薬審査制度を中心とした比較と国の競争力の関係について考えてみたい。これまでも、日本の製薬業界の新薬創出力に関する考察は様々な角度から試みられてきた (小野, 2003; 藤原, 2004; 安積, 2005; 浅川・中村, 2005; Danzon et al., 2005; 島谷・須藤, 2005; 新保, 2005; 中村, 2005; 山田, 2005等)。我々は、これらの蓄積に基づき、医薬品の創薬審査制度と国の競争力との関係を、「制度」という枠組みを適用して考察し、今後の議論に共通の土台を提供することを試みる。

はじめにやや結論めいた比喻を述べておけば、ある人が自動車の運転免許証を取得したいと思い、Aという国に行ったとする。しかし、教習官は少ないし試験の判断基準も明文化されていない上、やたらと長い時間がかかるので、費用も嵩むという事実と直面した。一方、Bという国はそれなりの講習料を徴収するが、多くの教習官をかかえ、手続きも明文化され、取得するのにかかる時間が短いため、結局安上がりで免許を取得できるということがわかった。どちらの国で免許をとっても最後は世界中で使える国際免許に書き換えることができるならば、果たしてどちらの国で免許を取得することが合理的なのだろうか、という問題である。

2. ノースの「制度」の構成要素

まず初めに、ノースが提示した「制度」概念の簡単な確認が必要であろう (North, 1990)。次章以降で、日米の製薬産業を取り巻く「制度」を分

析する際に、ノースの「制度」の観点に則って考察を進めるからである。

第一に、ノースによれば、「制度」とは、人々の相互作用を規定し、動機付けする、公式 (formal)・非公式 (informal) な行動規範 (rules, codes of behavior), または、制約 (constraints) である。法律や規則のような公式の行動規範はもちろん、慣習や風習といった非公式な行動規範、または、制約も「制度」の一部としての機能を果たす。

第二に、「制度」は、強制 (enforcement) と罰則 (punishment) とを伴う。行動規範や制約が、個人や組織の行動を規定するのは、そこに何らかの形で強制や罰則が付随しているからである。

第三に、「制度」は、組織が直面する不確実性を削減すると共に、組織が利用できる機会 (opportunities) を規定 (determine) する。「制度」によって、人々や組織の行動が、高度に規定されている場合は、相手の行動や、自らの行動に与えられた選択肢の多様性が明確になっており、予想外の事態に遭遇する可能性は低いのである。

「制度」の分析が重要なのは、「制度」が経済成果の多寡を左右するからである。上記のように「制度」は、人々の行動を様々な形で規定する。「制度」が規定した行動が、経済成果の実現に適したものか否かは、「制度」に規定された行動に伴う取引 (等) コスト (transaction, transformation and production cost) の多寡による。ノースが意味する取引 (等) コストとは、「取引の対象物の価値を計測し、自己の所有権を保全し、また、契約の履行を担保・強制するコスト」である。言い換えれば、特定の取引行動を完遂する際に必要となる情報収集や、分析、交渉、および、契約履行の確保等に伴う手間、時間、費用等である。上記の運転免許の例で言えば、A国で、腕の良い教官を探したり、試験で評価される基準を確認したりする際の手間はもちろん、実際に運転免許を取得するまでに要した時間そのものも大きな機会費用として、取引 (等) コストに含まれると考えられる。同じ運転免許を取得するなら、A国ではなく、B国で取

ろうと考える人が増えるのは、A国で免許を取るのは高く付く、という単純な理由に基づく。国家の経済活動の主軸を担っている企業の場合も事情は同じである。同じ事業を展開するなら、取引（等）コストの安い国や地域を選択するであろう。また、高コストの国に留まり続ける企業は非効率を余儀なくされ、より低コストの国・地域を地盤とする企業に遅れを取ることであろう。したがって、取引（等）コストを削減できる「制度」が整っている場合と、そうでない場合とでは、期待される経済成果が大きく異なる、というのがノースの主張の根幹であった。

上記のノースの分析枠組みにしたがい、本稿では、まず、製薬産業を取り巻く「制度」を明らかにする。その上で、日本の「制度」が、欧米諸国、特に圧倒的な新薬創出能力を誇る米国の「制度」との比較において、どのようにして日本の製薬産業における取引（等）コストの削減に貢献しているのか、または、逆に、取引（等）コストを嵩上げしているのか、を検討する。さらに、取引（等）コストの多寡に格差が生じることによって、日米の製薬産業間に、どのような経済成果の格差、すなわち、新薬の創出力の差が生じているのか、を考察するという段取りを踏む。

3. ライフ・サイエンス・創薬産業の展望

21世紀の重要産業のひとつにライフ・サイエンスが挙げられている。ライフ・サイエンス（生命科学）とは、「生命現象を生物学を中心に化学・物理学などの基礎的な面と、医学・心理学・人文社会科学・農学・工学などの応用面とから総合的に研究しようとする学問。生命科学」と定義される（『大辞林 第二版』）。ライフ・サイエンスの中核を占めるバイオ関連製品・サービスの国内市場は、2005年には、前年比2.2%増の1兆7,586億円に上った（『日経バイオ年鑑 2006』）。政府の「バイオテクノロジー産業の創造に向けた基本方針」では、2010年には、25兆円程度の市場に成長する

ことを展望して環境整備を進める方針が掲げられる等、バイオテクノロジー産業の振興は国家としても大きな期待が寄せられている¹⁾。このため、ライフ・サイエンス分野での産業振興には政府も力を入れており、2004年度の日本のライフ・サイエンス関連予算は、総額4,362億円に上った。同様の動きは諸外国でも見られる。米国では NIH を中心にバイオテクノロジーの産業化に力を入れており、28,673百万ドル（1ドル115円換算で3.3兆円）の予算をつぎ込んでいる。中国でも、ゲノム解読、バイオチップの開発等々に力を注いでおり、バイオテクノロジー産業に対して、1,870億円（2003年）の政府支援を行っている（経済産業省、2005）。

以上のライフ・サイエンス産業において、その手段が伝統的な製法であれバイオテクノロジーを駆使したものであれ、有益な薬効成分を持つ医薬品候補を見つけたす創薬活動は重要な分野である。厚生労働省の薬事工業生産動態統計によれば、2004年の医薬品生産金額は6.5兆円に上った（うち、バイオ医薬品は5,400億円と、約8.3%を占めている²⁾）。医薬品全体では一般会計歳出の7.9%に相当する。テーラーメイド医療等の、より治療効果の高い医薬品の開発により、財政再建への貢献が求められる所以である。さらに、今後、急激に少子高齢化が進む日本にあっては、単に医療費の削減に留まらず、より有効性の高い医薬品を開発し、労働力の長期確保を担保することも非常に重要な意義を持つ。製薬産業は、日本の経済基盤を大きく左右する重要性を有しているのである。

製薬企業は新たな薬を開発するのに莫大な開発費と時間をかける。開発された薬は各国の審査機関に申請され、許可を得た上で販売されることとなる。製薬企業にとって薬を開発するインセンティブは、もちろん世の中の役に立ちたい、患者を救いたいという理念を別とすれば、投下した開発

1) 1999年11月に、科学技術庁長官、文部大臣、厚生大臣、農林水産大臣、通商産業大臣（いずれも当時）の「関係閣僚申し合わせ」として作成された。

2) 財団法人バイオインダストリー協会資料。

費を回収できるだけでなく、高い利益を上げられることである。それにはマーケットの大きさ、薬価の判定基準、医療システムに加えて、審査期間の短さも重要な要因となる。その最大の理由は、創薬に関する特許期間が限定されているからである。日本における特許期間は20年である³⁾。特許期間が過ぎれば、後発品と呼ばれる模倣品が、多数、市場に参入する⁴⁾。結果として、先発品メーカーの収益機会は大きく制限される。激しい開発競争を展開している製薬企業にとっては、医薬品の上市が認められる前に特許を出願する場合もあるため、審査期間の長短は、製薬企業の収益機会を直接的に左右する⁵⁾。それでは、製薬企業の生死をも左右する、この審査「制度」とは、どのようなものなのだろうか。

ノースの枠組に則り、「制度」として、新薬の審査制度を考察する際に、着目すべき要素は3つ存在する。①承認申請、②審査体制、③薬価である⁶⁾。これらには、それぞれ、規制・規則といった公式な行動規範・制約としての側面もあれば、取引慣行や価値観等の非公式な行動規範・制約の側面もある。審査「制度」自体は、医薬品の安全性と効能を担保するために設計された制度である。しかし、そこに、日本の社会に根ざした慣行や、価値観が混在し、医薬品の安全性、効能の担保だけでは留まらない影響を製薬産業に与えている。

3) 一定の技術分野の発明に対しては、存続期間延長登録制度により、治験等により特許発明の実施（医薬品の販売）ができなかった場合、最大5年間の延長が認められている。

4) 後発品の模倣の対象となる新薬を先発品と呼ぶ。

5) このため、物質特許に加え、用途特許、製剤特許等を、時期をずらしながら獲得し、特許による保護期間を稼ぐライフサイクル・マネジメントが重要になる（新保、2005）。

6) 本稿では、製薬産業特有の「制度」に対する考察に我々の注意を絞り込むために、特許制度は検討に含めない。上述したように、特許制度も製薬産業が直面する「制度」の大きな土台をなしている。しかし、特許制度自体は他の産業にも共通な「制度」であり、製薬産業の「制度」というよりは、むしろ日本の産業の「制度」という一段、大きな枠組で考察するべき対象であると考えからである。製薬産業に関する特許制度の概略と、その課題については、新保 [2005] を参照されたい。

3-① 承認申請

新薬の審査「制度」の第一の要素は、承認申請である。新薬の審査は、国内で新薬を製造する、または、海外から新薬を輸入しようとする製薬企業からの製造（輸入）承認申請に対して行われる⁷⁾。

製造（輸入）承認を取得するためには、治験を実施し、医薬品の安全性と、有効性を証明するに足るデータを整える必要がある。通常、医薬品の開発は、大きく分けて、次の3つのステップからなる。すなわち、スクリーニング、非臨床試験（または前臨床）、臨床試験である。スクリーニングは、医薬品候補となる有望物質の探索で、一つの新薬を開発するのに数千の化合物の合成が必要とされる。通常2～3年の期間がかかる。非臨床試験では、有望と思われる医薬品候補の薬理作用や毒性等を調べるために、「マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコ」等の動物を用いた動物実験を実施する（じほう編 [2002]）。所要期間は、一般的に3～5年と言われるが、望ましい成果が得られなければ10年という長期にわたることもある。こうして、有望な医薬品候補が見つかり、ようやく人間に投与する臨床試験（治験）に入る。臨床試験も目的により、第一相（フェーズ1）から第三相（フェーズ3）までの3段階に分かれる。第一相では、健康人を対象に、薬物の吸収、排泄、代謝等の安全性が試験される。第二相になると、少数の対象疾患の患者を対象に、安全性、および、有効性が検討される。臨床試験の最後のステップに当る第三相までこぎつけると、より多数の対象疾患の患者に投与し、有効性を中心とした精査がなされる。第一相（フェーズ1）から第三相（フェーズ3）までの所要期間は3～7年とされるが、安全性、有効性に問題が生じれば、やり直しはもちろん、最悪の場合、開発の断念もありえる。こうして、いくつかのステップを踏んで、承認申請に必要なデータを揃える。臨床試験の各相の目

7) 以下の承認申請に関する記述は、主にじほう編 [2002] に拠っている。

的は上記のように、それぞれ異なっている。全ての作業に必要な労力は莫大なもので、平均では8～15年の長期プロジェクトである。開発費用も巨額で、第一相から第三相だけでも数百億円の資源投入が必要となる⁸⁾。

治験のコストを大きく左右する要因は、言うまでもなく、これらのデータ収集するために必要となる時間の長さである。いかに迅速に、必要十分なデータを収集できるかが鍵を握る。この治験の迅速さに大きな影響を持つのが、医療機関と製薬企業との間の力関係である⁹⁾。日本では、医師の社会的地位の高さが影響し、必ずしも、製薬企業の開発目論み通りに治験が進む場合ばかりではない。製薬企業側は、常に細心の注意を払い、医療機関側の状況に配慮しながら、医療機関に治験の進行を働きかける必要がある¹⁰⁾。したがって、治験のスムーズな進行は、治験薬に対する医療機関側の関心の強さや、製薬企業側の担当者と治験担当医師との個人的な紐帯の強さに大きく影響される側面が否定できない。後述するように、米国では、治験に注力する医療機関や、治験の支援、作業代行を専門に行う企業があり、日本に見られるような、この種の個人的な紐帯ではなく、システムの対応が図られている。近年、日本でも、治験の支援企業が成長しつつあるが、「制度」としての確立には、まだ時間がかかる¹¹⁾。

8) 欧米の多国籍企業の開発プロジェクトを研究した DiMasi et al. [2003] は、途中で中断したプロジェクトや資本コストも含めた1薬剤当りの開発費を4.03億ドルと推計している。

9) 山田 [2005] は、日本における治験実施の障害として、被験者募集の難しさ（治験の認知度や、治験参加の意義が十分に理解されていない）や、収集されたデータの質の低さ、等を挙げている。しかし、データの質はもちろん、被験者の協力態勢の高低も、医療機関側の姿勢次第で大きく左右される点に注意が必要である。

10) 山田 [2005] は、医療機関側の治験参加に対するインセンティブの低さを、金銭報酬と、業績への反映の側面から説明している。すなわち、治験の報酬は医療機関に支払われるが、担当医師個人の報酬には反映されず、研究費が増える程度のメリットしかない。また、日本の医療界では、一般的に、基礎研究に比べて、臨床研究の評価が低いため、治験担当により、論文を執筆するインセンティブも限定される。

11) 大手CRO企業が加盟する日本CRO協会の会員企業27社の売上高合計は500億7,500万円（2003年度）で、医薬品工業全体の研究開発費8,837億円（総務省『科学技術研究調査結果（2004）』）の5.7%に相当する。

3-② 審査体制

新薬の審査「制度」の第二の要素は、審査体制である。製薬企業からの承認申請を審査する側の審査体制の充実度も、その処理能力に着目すると、製薬企業の行動を大きく規定する「制度」としての側面を有しているからである。従来、日本では、審査官の不足と、審査期間の長期化が問題視され、ここ数年で、精力的な審査官の増員が図られている（安積他[2005]）が、諸外国との格差は依然として大きく、「制度」的には、まだ大きな不備を抱えている。

新薬の承認審査を担当する医薬品医療機器総合機構は、常勤職員295人、外部専門家を含めると1,084人の陣容を構える（2005年10月1日現在）。従来、諸外国との審査官数の格差が指摘され続け、ここ数年は審査制度の拡充に力が注がれてきた。1997年7月には、国立医薬品食品衛生研究所の一部門として医薬品医療機器審査センターが設立され、審査官が増員された。さらに、2004年4月には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が設立され、従来、別々の組織が担っていた治験相談、信頼性調査、同一性調査と承認審査が統合された。前者を担当していた医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、および、財団法人医療機器センターと、医薬品医療機器審査センターとが統合されたのである。これにより、治験相談から、市販後の安全対策まで、一貫して担当する体制が整えられた。機関の統一を通じ、医薬品の安全な使用と、製薬企業側の新薬開発努力に対する支援との両立、連携が期待されている。

しかし、依然として、諸外国との格差は大きい。後述するように、米国では総勢3,000人以上、欧州でも外部専門家を加えれば4,000人近い審査官を擁している。日本は、欧米の1/4～1/3の陣容に留まっており、近年、拡充が図られたとはいえ、「制度」的には、まだ不備が残っているといわざるを得ない。

3-③ 薬価

承認を取得しても、実際に大きな経済的成果を得るには充分ではない。さらに、薬価を取得する必要がある。新薬の審査「制度」の第三の要素である。薬価とは、医療機関、または、調剤薬局が、患者に処方した医薬品に対して、各健康保険組合から償還を受ける価額である。したがって、薬価が定められていないと、保険が利かず、患者は全額自己負担を迫られる。製薬企業からすれば、販売上、非常に大きな足枷になるため、薬価の取得は承認取得と並ぶ死活問題である。薬価は、承認の取得を受けて、厚生労働省の審議会である中央社会保険医療協議会（以下、中医協）の場で決定される。中医協は、医師、保険者、および、製薬業界、各々の代表者等から構成されている。まず、薬価を付けるか否か、すなわち、保険償還の対象として薬価表に掲載するか否かが検討される。さらに、薬価を付ける場合には、既存の類似薬効の医薬品との対比で、1日当りの使用量の価格が比較対照薬と同等になるように薬価が算定される¹²⁾。一度決まった薬価も定期的に見直しに晒される。二年に一回の薬価改定において、市場での実勢価格を反映して、新しい薬価が定められる。実勢価格とは、医薬品卸から、医療機関や薬局に医薬品を販売した際の価格である。業者間の競争の結果、実勢価格は薬価を一割前後下回るケースが一般的である。この価格差は薬価差益と呼ばれ、医療機関等の重要な収入源になっている。したがって、実勢価格の引き下げは販売促進効果を持つ反面、次の薬価改定の際に、薬価引き下げという減収要因として跳ね返ってくる。薬価差益のさじ加減は、製薬企業にとって大きな重要性を持つ。このため、1991年4月の流通制度改革までは、実質的には、製薬企業が医療機関との価格交

12) さらに、著しい画期性、有用性、市場性がある場合には、加算が認められる。

13) 1991年の流通改革は、新仕切価制度の導入とも言われる。従来、医薬品卸と医療機関との納入価格の妥結状況に応じて、製薬企業と医薬品卸の間で行われていた第2次仕入値引を廃し、過去20年間にわたった（製薬企業による）値引補償制度の継続に終止符を打った。

渉を担い、医薬品卸は物流機能を期待されるに過ぎなかった¹³⁾。改革後は、製薬企業のMR（医事情報担当者、Medical Representatives）は価格交渉を禁じられ、表向きは、医薬品卸のMS（医薬品卸販売担当者、Marketing Specialist）が商談を担うことになった。ただし、実態面では、医薬品卸が大きな役割の変化を乗り切るための能力上のハードルは高く、新しい流通の仕組みは長い助走を強いられている¹⁴⁾。すなわち、改革の結果、製薬企業の関心は仕切り価と呼ばれる医薬品卸への納入価格の維持に絞られ、医療機関との交渉にも苦戦する医薬品卸業界は徐々に収益性を低下させ、大規模な再編・集約の渦中に追い込まれることとなった。一方で、製薬企業側は、長年、維持してきた価格マネジメントの実効的な方策を失った。薬価改定の基礎となるのは、（製薬企業がコントロールできない）医薬品卸から医療機関、薬局への納入価だからである。さらに、追い討ちをかけるように、医療費削減を掲げる政府は、後発品の積極採用を打ち出し、新薬の開発を担う製薬企業の競争環境の不確実性を高めた。

薬価に影響を与える、もう一つの重要な要因は医薬分業である。医薬分業の進展は、大規模な購買力を発揮する調剤薬局チェーンの成長素地を固める可能性を孕むからである。上述のように、薬価差益が医療機関の収益源であるため、医療機関に処方決定権を持たせると、過剰処方の懸念が生じる。このため、医療機関による処方と、薬局による調剤とを分離する目的で、1974年10月の「処方せん料」引き上げを皮切りに、医療機関に院外処方を促す医薬分業が推進されてきた¹⁵⁾。医薬分業の進展状況を示す代表的な指標は「処方せん受取率」である¹⁶⁾。同指標は、2003年度には全国平均で51.6%と前年度の48.8%を2.8%ポイント上回り、初の50%台乗せ

14) 逆に価格交渉を禁じられたMRが医薬品の効果・効能にしばったデイトレーリング（販売促進）活動を行うのに必要となる知識の不足に不安を訴える、という側面もあった。

15) 「処方せん料」は、医師が院外処方箋を発行した際の診療報酬である。1974年10月の改定により、院内投薬の際の「処方料」との格差が大きく広がったことが医薬分業の促進要因となった。

16) 「処方せん受取率」は、次の算式で計算される。処方せん受取率＝院外処方せん枚数÷外来投薬患者数。

を達成した（日本薬剤師会）。しかし、2002年に厚生労働省が医薬分業の政策誘導を停止したこともあり、今後の医薬分業の進展には打ち止めを予測する声もある。

後述するように、医療費抑制を政策課題に掲げる政府による薬価の一律管理や、進行途上の医薬分業は、「制度」としては、市場原理の対極に位置付けられる。このような「制度」が、承認申請や審査体制に関する「制度」と併せ、日本の製薬産業に、どのような取引（等）コストを課したのか、これが次章の検討課題である。

4. 日米の制度比較と、取引（等）コストへの影響

上述のような日本の「制度」は、米国の「制度」とは大きく異なる。このため、日本の製薬産業には、米国に比べ、相対的に、超過的な取引（等）コストが課された。すなわち、日本の「制度」は、直接、製薬企業に取引（等）コストの負担を迫った。さらに、製薬企業の新薬創出インセンティブを弱める結果をもたらした。

4-① 米国の「制度」

まず、上述の日本の「制度」との対比で、米国の「制度」を構成する要素を簡単に確認する。日本とは多くの面で違いが見られることが分かる。

第一の承認申請に関しては、必要となる治験データには大きな差が無い。日本と大きく異なるのは、製薬企業と、医療機関との関係である。米国では、医療機関とは、契約に基づいた対等な関係の下、治験が進められる。また、CRO（医薬品開発業務受託機関、Contract Research Organi-

17) じほう編 [2005] によれば、モニタリング業務、データ・マネージメント業務は、各々、次のように定義されている。モニタリング業務：治験が適切に行われているか確認するための施設への訪問や交渉。データ・マネージメント業務：安全性や有効性を証明するデータの入力、修正、管理。

ization) や SMO (治験実施施設管理機関, Site Management Organization) の治験支援サービス業者が成長し、モニタリング業務、データ・マネジメント業務、統計解析業務等の領域で専門特化による規模の経済が達成されている¹⁷⁾。

第二の要素、審査体制の面では、日米間で、審査官の数に大きな開きがあり、日本の審査体制は欧米に水を開けられている。上述のように、日本で新薬の審査を担当する審査官は、外部専門家を含めても約1,000人である。これに対して、米国のFDA (食品医薬品安全局) は常勤職員だけで3,210人と3倍近い陣容を誇る¹⁸⁾。欧州のEMA (欧州医薬品審査庁) は、常勤職員が379人と、ほぼ日本並であるが、外部専門家を3,500人以上擁していると言われる。米国では、製薬企業が新薬承認申請書 (NDA) を提出する際に、FDA にユーザーフィーを支払う義務が定められている¹⁹⁾。米国の充実した新薬審査体制は、製薬企業のコスト負担に基づき成立している。

第三に、薬価について見ると、医薬品の価格に大きな影響を持つ医療保険制度は、日本と米国では大きく異なる。米国では、国民皆保険ではなく、民間の保険会社が保険を提供している。中でも、HMO (会員制健康維持組織, Health Maintenance Organization) に代表される管理医療 (managed care) が1990年代を通じ勢力を拡大した。HMO とは、医療機関をネットワーク化した上で、提携医療機関での治療しか保険でカバーしない等、被保険者の享受できる医療サービスを厳密に管理し、医療コストの削減を目指す仕組みである。したがって、個々の医薬品に対する保険適用の有無はもちろん、償還額も保険会社により異なる。日本の国民皆保険とは全く異なり、あくまでも収益を目的とする事業体として経営されている保険会社は、医薬品費の削減に大きな関心を持って当たってきた。具体的には、フォーミュラリーと呼ばれる償還対象品の一覧表に収載される品目

18) CDER (医薬品評価研究センター)、CBER (生物製品評価研究センター) の合計。

19) 1992年に制定された処方薬ユーザーフィー法 (PDUFA) に基づく措置である。

を厳しく絞り込んだ。この結果、明確な効果・効能のない医薬品には保険がつかない、あるいは、収載されても大幅な納入価格の引き下げを迫られる、という事態が頻発した²⁰⁾。さらに、保険会社が薬局を傘下に収めるケースも発生し、調剤段階での医師の処方の変更も実施された。その一方で、明確な効果・効能を持つ医薬品は、治療期間を短縮することで、通院や診察等も含めた全体での医療費を削減することができるため、フォーミュラリーに優先的に掲載されることになった。

さらに、米国では、基本的に医薬分業が徹底されている。薬局チェーンや、主に慢性疾患患者を対象とした通信販売、医薬品卸等の流通業者は、自らのマージンを確保するために、2つの戦略を採用した。すなわち、規模の拡大と、後発品使用の促進である。規模の拡大は、製薬企業に対し購買力の発揮に役立った。また、患者との接点を持つ利点を活かし、膨大な処方データを蓄積し、これを基に、後発品を推奨して医薬品コストの抑制を強化した。上述のように、保険会社が、これらの流通業者を傘下に収める事例も散見された。

ここでの重要なインプリケーションは、米国では、薬価監視は民間保険会社が担っている点である。さらに、競争的な価格形成は、流通に委ねられる。政府や医者との介入しない、市場メカニズムの機能が担保されている。価格を決めるのは製薬企業であり、過剰利益の抑制は市場を通じた民間の交渉力に任せられる。この民間対民間のパワー・バランスが重要な役割を果たしている。これに対して日本では、製薬企業は、自社の製品価格を自ら決めることができない。このような「制度」の下、新薬創出のインセンティブは、どのような影響を被るのだろうか。これが次節の検討課題

20) これに対して、大手製薬企業側も HMO 等の買収をもって抵抗するという動きが頻発した。Merck による Medco Containment Services 買収（買収額66億ドル、1993年11月）、Smith Kline Beecham による Diversified Pharmaceuticals Services 買収（同23億ドル、1994年5月）、Eli Lilly による PCS Health Systems 買収（同40億ドル、1994年12月）等である。しかし、自社の利益拡大のためだけに支払機関をコントロールする動きであるとの批判も強まり、独占禁止法違反等により、買収後の連携には強い制限が課せられた。

である。

4-② 「制度」の違いと、取引（等）コストへの影響

米国の「制度」とは大きく異なる日本の承認申請、審査体制、および薬価に関わる「制度」は、日本の製薬産業に超過的な取引（等）コストを課している。まず、治験、および、承認審査の長期化という形で、日本の「制度」は、製薬産業に直接的なコストの負担を強いている。さらに、薬価「制度」が、新薬の創出インセンティブを弱めている。

治験の実施に際しての、医療機関と製薬企業との関係は、治験の長期化、治験コストの増大という形で取引（等）コストを増加させている。泌尿器系、抗真菌薬、代謝系薬の3領域4試験で、1症例当りの治験費用の国際比較を行った Shimatani [2003] によれば、日本の治験費用は、国際水準の2～3倍であった。Uden [2003] も、米国比で約2.5倍、韓国との比較に至っては約5倍の費用差を報告している。背景には、日本での治験の遅さが災いしている。竹内 [2005] は、米国では約9.5～18.3倍、欧州では、約3.5倍の速さで治験が実施されている、としている。また、山田 [2005] は、日本市場を対象にした161開発プロジェクトの検討結果を、欧米の多国籍企業の開発プロジェクトと比較し、平均被験者数は約1/5に過ぎないにも拘らず、第一相から第三相までの開発期間が、ほぼ同等である点を指摘している。

さらに審査官の数不足は、承認審査の長期化につながり、これも日本で新薬の承認審査を受ける製薬企業にコスト負担を強いている。通常審査品目について承認審査に要した全期間を比較すると、1996年の承認品目で、日本：31.5ヶ月、米国：17.8ヶ月（いずれも中央値）と2倍弱の差があった²¹⁾。1997年の審査センター設立後、徐々に審査期間は短縮されたが、

21) FDA では、approval time と呼ばれる。

2002年の承認品目では、米国：15.3ヶ月に対し、日本：21.0ヶ月と、依然として日本における審査期間は米国を上回っている（小野他，2003）。

このように、治験、審査体制には、近年、大きな改善の努力が見られるものの、依然として諸外国との格差は大きく、「制度」的な手当ては後手に回っている状況である。治験をサポートする民間専門機関の強化・育成や、審査官のインセンティブ改善等、残された課題は多い。

次に薬価「制度」について検討しよう。薬価「制度」は、米国の医療「制度」の持つ最もダイナミックな側面である。上述のように、民間企業が保険の償還価額を通じて、製薬企業との間にチェック・アンド・バランスの関係を築いている。これに対して、日本では、医薬品の価格は、製薬企業が自ら決めることはできない。市場メカニズムが働かないのである。日本では混合治療が認められていない等、米国に比べ自由度が低い²²⁾。日本の「制度」が災いし、日本で新薬を上市するインセンティブが下がっているのである²³⁾。

さらに、薬価「制度」は、新薬創出への資源投入からの期待利益の回収の不確実性を高め、ひいては、製薬企業の新薬創出インセンティブを弱めている。言い換えれば、日本の薬価「制度」は、新薬創出活動に対し、機会費用の形で、取引（等）コストを課している。

日本の薬価「制度」は、2つの経路で、新薬創出からの期待利益の回収の不確実性を高めている。第一に薬価は、ほぼ確実に下落する。第二に、国内市場の成長が国際的に見て低水準に抑えられている。

22) 混合治療とは、保険医療と、保険が効かない自由診療を併用することである。日本では、保険医療制度の基盤を揺るがすものとして認められていない。

23) ただし、医療給付の平等という観点からは、一概に日米の「制度」の、どちらが優れているかは、判断が難しい問題である。米国では、保険料が払えないために、医療サービスの利用を阻まれる弊害が発生しているからである。一方で、後述するように、（薬価「制度」が災いし）日本人が使用できる医薬品が減っているとすれば、これもまた、深刻に憂慮すべき問題である。

上述のように、薬価は、薬価調査に基づく実勢価格により、薬価改定のたびに見直しに晒される。医療機関の交渉力（および、その経営状況）を考えれば、実勢価格が上がることは非常に稀である。さらに、たとえあったとしても、改定後の薬価は、現行薬価を上限として定められるので、薬価は、ほぼ毎回、引き下げられると考えて良い。長年、心血を注いで開発した製品の価格が、2年1度、確実に低下していくのである。

さらに、第二の要因が、新薬創出からの期待利益の回収を、一層、不確実にしている。ここ数年で、日本市場の成長力が大きく鈍化し、魅力のない市場になっているのである。1994～2000年の地域別の市場推移は、日本市場の地盤沈下を、明確に示している。すなわち、北米、欧州、日本、その他、の4地域の成長率は、それぞれ、年率12.2%、6.8%、0.2%、5.5%であった。世界市場全体の成長率は年率7.7%であるから、日本は世界の医薬品市場の伸びを大きく下回る停滞市場に位置付けられる²⁴⁾。医療費の抑制を目的とした薬価のコントロールは、見事なまでの成果を納めていると言える。しかし、その一方で、医療の重要な担い手である製薬企業が、積極的に国内市場に新薬を投入するインセンティブは、大きく弱められている。

日本の薬価「制度」の難しさは、成功の復讐としての色彩が強い点である。世界に例を見ない高度成長期を支えた社会主義的な「制度」の成功が、21世紀の日本の創薬活動を制限している。テラーメイド医療や、遺伝子工学といった21世紀型の医療に即した「制度」を再設計する必要がある。国民全体の福利厚生と、製薬企業のインセンティブとを巧みに両立させる「制度」である。一つの解は、混合治療の解禁であろう。これがないと、日本のバイオ産業の順調な発展は望み難いかもしれない。

24) IMS World View より。

5. 日米の製薬産業の経済成果：新薬創出力の比較

以上、日米の製薬産業を取り巻く「制度」の違いと、その違いが生み出す取引（等）コストの格差を検討した。こうした「制度」がもたらした取引（等）コストの格差は、日本の製薬産業の経済成果、すなわち新薬創出能力を損なう効果を持った。具体的には、①日本では新薬が利用しにくくなり、かつ、②日本の製薬産業の新薬開発への投資余力が減少した。

5-① 日本では新薬が利用しにくくなった

日本では米国に比べ新薬が市場に出にくく、また、近年、その傾向は強まっている。

まず、新薬承認数を比較すると、日本は米国に大きな遅れを取っている。2002年に承認された新薬数（通常審査品目）は、日本が30品目であるのに対して、米国は67品目であった（小野，2003）。

さらに2004年9月時点でのグローバル売上ランキング上位99品目における未承認薬の数を国際比較した島谷・須藤〔2005〕によれば、日本では未承認薬が39品目（99品目の39.4％）に上る。これに対し、米国では1品目（同1％）、英国では3品目（同3％）に留まる。日本は、台湾の28品目（同28.3％）、中国の31品目（同31.3％）に対しても後塵を拝している。標準的な新薬85製品を対象に世界25カ国での承認状況を比較した調査では、承認数が最も少ないのは日本である、という結果も報告されている（Danzon et al., 2005）。明らかに、日本では新薬が市場に出にくいのである。

こうした傾向には、近年、さらに拍車がかかっている。日本の新薬承認件数、また、治験届出数が共に漸減傾向にあるからである。1980年以降の

25) 1999年は、製造承認12件、輸入承認28件で合計40件、1994年には、製造承認25件、輸入承認20件で45件の新薬承認があった。なお、山田〔2005〕は、新薬承認件数の減少の背景として、1997年に導入された新GCPの影響を示唆している。

26) 1999年の届出数は391件であった。治験届出数は、1998年以降、横ばいで推移している。

新薬の承認件数は多少の増減を伴いながらも漸減傾向を示しており、2000年以降は明確に減少に転じている。2004年に承認された新薬は、製造承認が5件、輸入承認が10件の合計15件であった。5年前の1999年の半分、10年前の1994年の1/3の水準である（山田、2005）²⁵⁾。そもそも、治験届出が出されているのか、というと、こちらも徐々にではあるが減ってきている。2004年には、414件の届出があったが、これは、1994年の1,080件に比べ、半分以下の落ち込みである（厚生労働省調べ）²⁶⁾。

これらの変化の背景は、日本よりも海外を治験の場を選ぶ動きである。同様の動きは、国内の製薬企業でも顕著である。厚生労働省の調査によれば、「国内先行・国内のみ」での治験件数が、1993年の45件から、2000年には33件に減少したのに対し、「海外先行・海外のみ」での治験が、同期間に、23件から70件に増加している²⁷⁾。

5-② 日本の製薬産業の新薬開発への投資余力が減少した

さらに、「制度」に起因する取引（等）コストの経済成果への反映として、より深刻なのは、製薬産業全体の新薬創出余力が弱まっていることである。

まず、治験や承認審査の長期化に伴うコスト負担の増大が、日本の製薬企業の収益性を殺ぎ、新薬創出力の源泉である研究開発投資を減少させている可能性がある。

治験や承認審査の長期化は、短期的なコスト負担を増加させる。さらに、上市の遅れは、製品ライフサイクルを短縮化し、製薬企業の収益機会を制限する効果を持つ。その結果、次世代の製品開発に投入されるべき開発資源が目減りしている可能性が考えられる。日本の製薬企業の売上高研究開発費比率は14.7%（2003年）であり、海外大手企業と同水準である。しかし、収益率は大きく異なり、海外大手の24.7%に対し、21.8%と3%

27) 「国内外同時開発」での治験は、58件から、59件へと、ほぼ横ばいで推移している。

ポイント近い差を付けられている（藤原他，2004）。欧米企業に準じ、規模に応じた研究開発費率を維持するために、低収益に甘んじざるをえない日本の製薬企業の姿が浮き彫りになっている。その背景の一つは、長期間の治験や承認審査に起因する、個々の企業のレベルを超えたコスト高要因である。

さらに、「制度」に誘引された日米間の企業行動の違いは、日本企業の規模拡大を阻み、産業としての創業能力を相対的に弱体化させた。「制度」が、欧米競合並みの創業能力の強化を阻んだ。

上述のように、日米間では、薬価「制度」が大きく異なり、それに応じた企業行動にも差異が見られた。すなわち、実効性のある価格マネジメントの方策を失い、後発品の脅威にもさらされた日本の製薬企業は、薬価がコントロールされた国内市場への偏重を見直し、海外進出に注力した。1990年代後半における日本の製薬企業の海外進出は目覚ましい。1997年には、日本の製薬産業の総売上上に占める北米、および欧州売上の構成比は12.8%に過ぎず、市場全体での北米・欧州の構成比（67.6%）を大きく下回った。極端に日本に偏った事業を展開していたのである。これが、2003年になると、北米・欧州の構成比は39.7%に向上している。また、いわゆるブロックバスターと呼ばれる世界市場で通用する大型医薬品の数も、1997年の5品目から、2003年には17品目に増加してきた（藤原，2004）。

これに比べて、米国では、大きく異なった事業環境に応じ、製薬産業は画期的な効能を持つ新薬の開発を徹底した。保険会社等の医薬品コスト削減の圧力を受け、画期的な新薬を開発することが生き残りの必須条件となったからである。開発コストを賄うため、欧米の大手製薬企業は、相次ぐ買収、合併により、継続的な規模拡大を進めた。その結果、世界の医薬品市場では寡占化が進行している。メリルリンチ証券の調査によれば、世界市場における上位10社の市場シェアは、1983年に27.2%だったものが、2003年には、47.9%にまで高まっている。

このように日本の事情を米国と対比すると、日本の製薬産業では、新薬

の開発に「制度」が逆インセンティブを課した、ということができる。日本の製薬企業では、薬価「制度」が研究開発活動への資源投入に機会コストを課したため、社内での資源配分に際し、海外進出が優先された。本稿で注目する経済成果である新薬創出を追求する活動に対し、「制度」がコストを課したのである。

この結果、日本企業においては、乏しい資本は、自己資本の増強に当てられ、欧米のような規模拡大は追及されなかった。財務基盤を強化し、海外進出や、後発品との競合という未曾有の危機に対応するための体制整備が優先された。1993年に53.7%であった自己資本比率は、2003年には実に77.9%まで上昇した（藤原他，2004）。同期間に、積極的な M&A を進めた海外大手企業では、自己資本比率は50.7%から、48.7%へと、ほぼ横ばいで推移した（藤原他，2004）。日本の製薬企業では、研究開発の強化に必須の M&A による規模拡大は選択されなかった。

この結果、日本の製薬企業は、欧米の大手製薬企業間で繰り返されている規模拡大競争に取り残された。上述のように、世界の主要製薬企業の上位集中度が高まる中、日本最大の製薬企業、武田薬品工業でさえ、ランキングは14位と維持しているものの、上位陣との規模格差は拡大する一方である。規模の差は、創薬の基盤となる研究開発投資の余力に直結する。上述のように、売上高比では、日本の製薬産業も欧米の大手並みの投資を行っているものの、いかんせん、研究開発投資額の絶対的な規模では、「ファイザー1社と日本全体はほぼ同額」と言われるほど大きな水を空けられているのである²⁸⁾。

6. インプリケーション

以上、日米の創薬審査「制度」の違いが、両国の製薬産業の新薬創出能

28) 財団法人バイオインダストリー協会資料。

力に、どのような影響を与えているかを、ノースの「制度」の枠組みに沿って検討した。最後に、本検討から得られた3つの示唆を述べる。

第一に、21世紀型の製薬産業における「制度」設計の重要性が確認された。日米両国では、創薬審査「制度」間に大きな違いがあり、それが、取引（等）コストの発生を經由して、両国の製薬産業の新薬創出能力に影響を与えていることが示された。工業化社会での競争力は、投下資本に比例し、現在、我々が直面している知識社会に比べれば、相対的に単純な「制度」で事足りた。これに対して、知識社会では、はるかに高度な、インセンティブや、「制度」の設計が求められる。国際比較に基づいた「制度」設計が必要となる所以である。

第二に、「制度」が、これほど大きな影響を持つのであれば、個々の組織を超えた産業レベルはもちろん、行政をも巻き込んだレベルでの「制度」の検討が必須である。ライフ・サイエンス分野での日本の競争力強化には、製薬企業、行政、および、医療関係者が「制度」の観点を共有し、新しい「制度」の構築を議論することが必要である。

第三に、「制度」の要素の中でも、特に、ユニークな重要性を持つ、大学、大学発ベンチャー、および、製薬ベンチャーのあり方に関する議論を深める必要がある。本稿では、主に既存の「制度」に着眼して検討を行った。これに対して、新しい「制度」を生み出す原動力となる大学やベンチャー企業の役割は、本稿ではカバーしきれなかった大きな意義を持っている。この点については、また稿を改めての検討課題としたい。

《参考文献》

- 安積織衛・川上裕・小野俊介 [2005] 「日米の新医薬品承認審査に関する比較」『医薬産業政策研究所リサーチ・ペーパー・シリーズ』No.25 (2005年5月)。
- 浅川和宏・中村洋 [2005] 「日本の医薬品・バイオ産業におけるイノベーション・システムの共進的変革」『医療と社会』Vol.15, No.1, pp.3-15.
- Danzon, Patricia M., Y. Richard Wang and Liang Wang [2005] “The

- impact of price regulation on the launch delay of new drugs-evidence from twenty-five major markets in the 1990s," *Health Economics*, Vol. 14, Issue 3, pp.269-292.
- DiMasi, Joseph A., Ronald W. Hansen and Henry G. Grabowski [2003] "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Cost," *Journal of Health Economics*, Vol.22, No.2, pp.151-185.
- 藤原尚也・櫛貴仁・山本光昭・小野塚修二 [2004] 「国際比較にみる日本の製薬企業—財務データを中心に」『医薬産業政策研究所リサーチ・ペーパー・シリーズ』No.23 (2004年10月)。
- じほう編 [2002] 『医療・医薬品業界の一般知識 2002』じほう。
- じほう編 [2005] 『薬事ハンドブック 2005』じほう。
- 経済産業省 [2005] 『バイオテクノロジー政策研究会報告書参考資料』(2005年6月1日)。
- 『日経バイオ年鑑 2006』
- North, Douglass [1990] *Institutions, Institutional Change and Economic Performance*, Cambridge; Cambridge University Press.
- 小野俊介・安積織衛・吉岡知里・田村浩司 [2003] 「日本における新医薬品の承認審査期間」『医薬産業政策研究所リサーチ・ペーパー・シリーズ』No.14 (2003年12月)。
- Shimatani, Katsuyoshi [2004] "Cost-Treads : Comparison of the Cost; Japan vs. Rest of the World Including Asia," in Takeuchi, Masahiro and Stephen W. Lagakos, (eds.) *Forefront of New Drug Development Strategies ; Advanced and Global Drug Development Techniques : Emerging Trends, Technology Update and Novel Paradigms*, 東京：デントナルプレス。
- 島谷勝義・須藤隆夫 [2005] 「開発戦略における日本の課題」『医療と社会』Vol.15, No.1, pp.43-51.
- 新保斉 [2005] 「医薬開発分野における競争力強化と知的財産政策：日本の医薬品研究開発環境の整備のために何をなすべきか」『医療と社会』Vol.15, No.1, pp.83-95.
- 竹内正弘 [2005] 「開発環境：医薬品開発の現状と課題」『医療と社会』Vol. 15, No.1, pp.17-24.
- Uden, S [2003] "Drug Development in Asia-An Industry Perspective," 竹内正弘＝S.W. ラガコス編『第3回北里—ハーバードシンポジウム 新薬の世界同時開発戦略』, pp.257-265, デジタルプレス社。

山田武 [2005] 「研究開発費と効率的な研究開発」『医療と社会』 Vol.15, No.1,
pp.25-41.

Institutional Setting and Innovation

Seiichiro YONEKURA and Osamu SUZUKI

《Abstract》

It is entrepreneurs who carry out innovations. Therefore, the most important factor to facilitate innovation is entrepreneurial activity. The more capable are entrepreneurs, however, the more serious consideration they pay to the environment where they would carry out innovation. In this sense, institutional setting is still of vital importance to the entrepreneurial activity. Particularly in the knowledge intensive industries such as electronics, computer, software, bio-medical technologies and so on, legal condition, knowledge infrastructure, university-business relation, national policies on science, business and competitive-ness and other institutional settings are critical to innovative decision.

This paper will examine institutional settings for new pharmaceutical exploration and development in Japan in comparison with those of the United States, or other European countries. Major focus is on institutional differences in terms of a) preparations for market launch approval application, b) official examination of applications and c) reimbursement prices for pharmaceuticals. It is argued that the unique institution of Japanese pharmaceutical industry, such as governmentally controlled reimbursement prices or doctors extraordinary bargaining power, is found to charge extra transaction (and transformation) costs on earning market launch approvals, as well as on investing substantial resources in research and development activities in Japan. Several evidences that show both comparative deficiencies and recent sharp decreases in new pharmaceutical approvals in Japan are cited as economic consequences resulted from additional transaction (and trans-

formation) costs suffered by Japanese pharmaceutical firms. Significant lack of incentives for new pharmaceutical development is also attributed to institutionally burdened transaction (and transformation) costs. Some implications, including urgent need for restructuring the Japanese institutions or unique importance of universities and biotech ventures spun out from universities, are discussed based on the results of the analysis.